Synthese von Polypeptiden. Derivate des Isoleucins.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Josef Schuler

aus Schwyz (Schweiz).

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Tag der Promotion: 13. August 1910.

261

Referenten:

Prof. Dr. **Fischer.**

Prof. Dr. **Nernst.**

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Dem Andenken meines Vaters.

Meiner Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0220

A. Allgemeiner Teil.

Der für die Eiweißchemie so fruchtbar gewordene Weg des Abbaues der natürlichen Eiweißstoffe mittelst Säuren und Basen und der Trennung der letzten Bausteine mit Hilfe der Estermethode hat dem Experimentator in einem speziellen Falle dauernde Schwierigkeiten bereitet. Abgesehen von der Tendenz der Mischkristallbildung von Leucin und Valin, die derselben Esterfraktion angehören, zeigte sich in einzelnen Fällen, z. B. bei der Hydrolyse des Caseins durch E. Fischer[1], noch die überraschende Erscheinung, daß verschiedene Kristallfraktionen, welche aus derselben Esterfraktion stammten, zwar gleiche chemische Zusammensetzung, aber auffallend verschiedenes Drehungsvermögen zeigten. E. Fischer gibt in der obigen Arbeit folgende optische Daten für sechs solche Kristallfraktionen, die sämtlich der Esterfraktion 80—85° entstammten.

A + 12,0°	D + 23,1°
B + 22,4°	E + 27,3°
C + 21,7°	F + 29,3°

A und D wurden analysiert und zeigten die Zusammensetzung der Aminocapronsäure. Der damals bekannte höchste Drehungswert für Leucin unter obigen Bedingungen

1. E. Fischer, Ueber die Hydrolyse des Caseins mit Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Ch. 1901, 33, 161.

(in 20 %iger HCl) war 17,5°. Es lag also auf der Hand, daß in der 23,1° drehenden Fraktion D ein anderes, isomeres Produkt neben Leucin vorhanden war, das stärker dreht. Die über das Kupfersalz und die Hydantoinverbindung versuchte Trennung war nicht durchführbar.

Einem ähnlichen Fall begegnete F. Ehrlich[2] bei der Untersuchung der Melasseschlempe auf stickstoffhaltige Produkte. Bei näherer Prüfung stieß er indes auf die ohne Analogie dastehende Tatsache, daß das Kupfersalz des neben Leucin vorhandenen, von ihm d-Isoleucin genannten Isomeren in Methylalkohol spielend leicht löslich war (1 : 57). Hiermit war die Trennung für den vorliegenden Fall gegeben und gelang es F. Ehrlich, eine wohldefinierte, konstant drehende Aminocapronsäure zu isolieren.

Folgende Tabelle zeigt ihre Unterschiede von l-Leucin einerseits und der d-α-Amino-n-capronsäure anderseits.

		$[\alpha]_D$		in alkal.
	F. P.	in H_2O	in 20 %HCl	Lösg.
l-Leucin	293/95°		+ 17,3	+ 6,65
d-α-Amino-n-caprs.	296°		+ 26,3	
d-Isoleucin	280°	+ 9,74	+ 36,8	+ 11,1

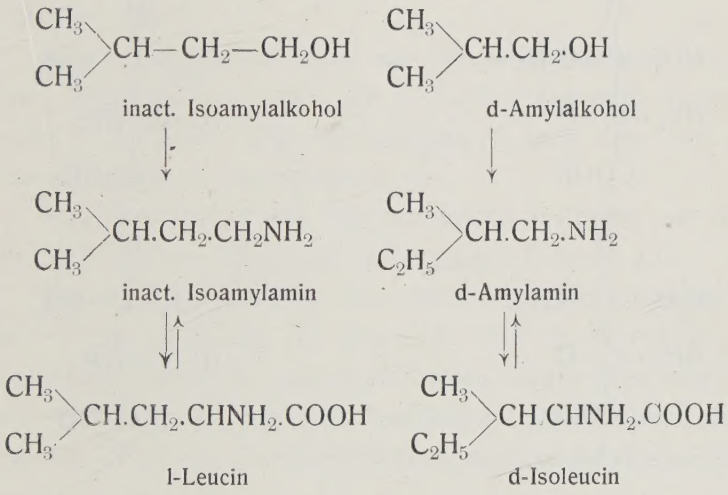
Es lag also ohne Zweifel ein noch unbekanntes Isomeres vor, dessen Struktur nunmehr aufzuklären war. Hierbei kam F. Ehrlich die bei den in der Natur vorkommenden Amylalkoholen gemachte Beobachtung ihrer häufigen Vergesellschaftung zustatten (inaktiver Isoamylalkohol und aktiver d-Amylalkohol).

---

2. F. Ehrlich, Ueber den neuen optisch aktiven Nichtzucker, das Isoleucin. Zeitschr. d. Ver. f. Zuckerind. 1904, 975.

Einen besonders wichtigen Anhaltspunkt bot ferner die Vergleichung der durch Erhitzen des Leucins resp. Isoleucins auf ca. 200° erhaltenen Amylamine. Während nämlich das l-Leucin inaktives Isoamylamin bildet, das dem Isoamylalkohol entspricht, entsteht aus dem d-Isoleucin das d-Amylamin[3], das sich aus dem d-Amylalkohol ableitet. Da nun für alle diese Verbindungen der Strukturbeweis geliefert war, so konnte derselbe auch für das d-Isoleucin kaum mehr zweifelhaft sein.

Die enge Beziehung zeigt sich in folgender Zusammenstellung:



Den endgültigen Beweis mußte die Synthese liefern.

Hierzu bot der d-Amylalkohol das geeignete Material. E. Fischer hatte bereits die Leucinsynthese aus Isoamylalkohol vermittelst der Cyanhydrinreaktion durchgeführt.

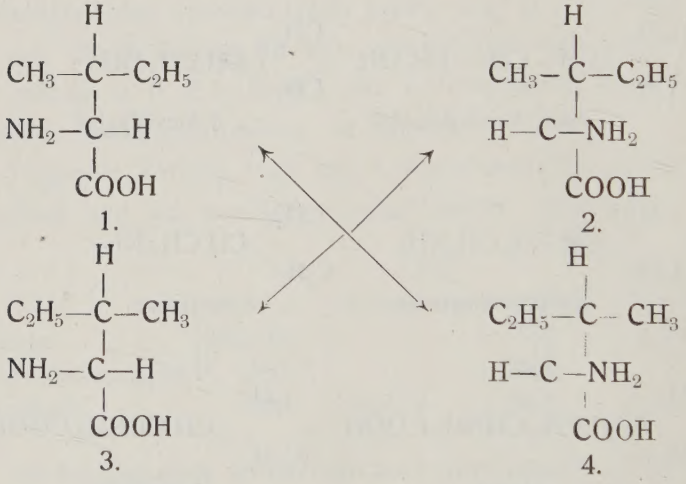
---

3. Beweisend war ferner die Bildung v. d-Amylalkohol aus d-Isoleucin durch Vergärung mit Reinzuchthefe. Fel. Ehrl. Z. Ver. Rübenz.-Ind. 1905 53 /67.

Das Ergebnis der analog durchgeführten Synthese des Isoleucins waren zwei Körper: d-Isoleucin und das von F. Ehrlich vorläufig d-Alloisoleucin genannte Isomere. Dasselbe entsteht auch durch Umlagerung aus d-Isoleucin vermittelst Barytwasser.

Da, wie die angenommene Formel zeigt, das Isoleucin im Unterschied zu Leucin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, so sind nach der van't Hoffschen Formel vier Isomere und zwei Razemate möglich.

Folgende Zusammenstellung gibt davon ein Bild:



Davon sind 1 und 4 einerseits, 2 und 3 anderseits spiegelbildlich isomer und können durch Zusammentreten Razemate bilden. Wäre 1 bezw. 2 die Konfiguration des d-Isoleucins, so entspräche 4 bezw. 3 derjenigen des l-Isoleucins; 1, 4 bezw. 2, 3 gäben die inaktiven dl-Isoleucine.

1 und 2 einerseits und 3 und 4 anderseits sind unter sich halbspiegelbildlich isomer, indem, wie obige Darstellung zeigt, nur an dem einen Kohlenstoffatom spiegelbildliche Gruppierung auftritt.

F. Ehrlich betrachtet das d-Alloisoleucin vorläufig als ein solches Teilisomeres.

Die Untersuchungen über die Waldensche Umkehrung des d- und l-Isoleucins, womit P. Hirsch beschäftigt ist und von denen bereits in unserer ersten, gemeinschaftlichen Veröffentlichung[4] die Rede war, werden über die stereochemischen Fragen des Isoleucins neuen Aufschluß geben.

Das d-Alloisoleucin blieb aus bei einer weiteren Synthese, welche Bauveault und Locquin[5] als erste Totalsynthese vermittelst des Acetessigesters nach dem nachstehenden Schema durchführten.

Wider Erwarten trat das razemische Isoleucin nur in einer der beiden möglichen stereomeren Formen auf.

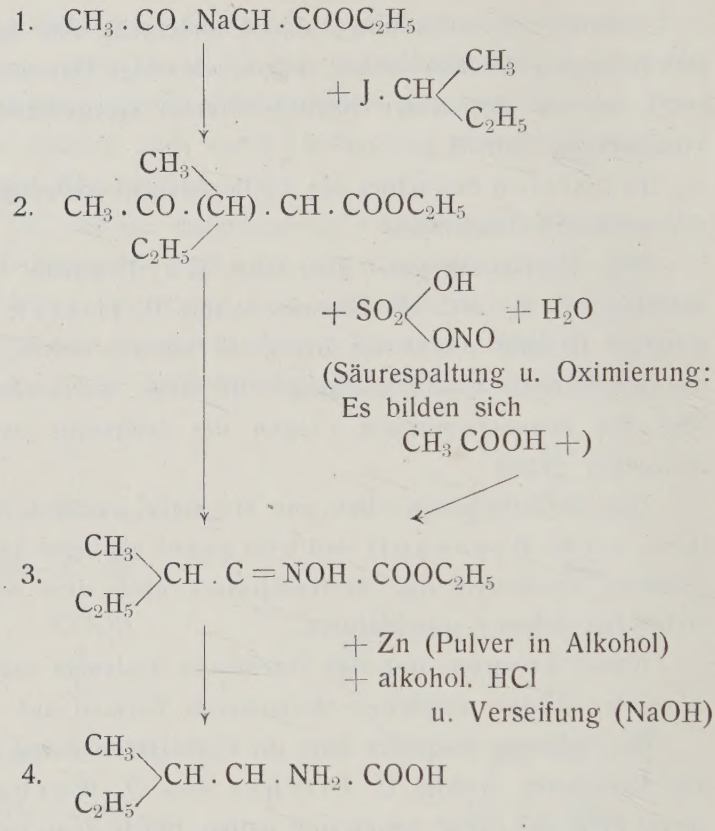
Die Spaltung desselben über die Formylverbindung und das Brucinsalz, welche E. Fischer und O. Warburg zuerst beim dl-Leucin[6] angewandt hatten, führte dann natürlich auch auf nur zwei Körper, von denen der rechtsdrehende dem von F. Ehrlich beschriebenen d-Isoleucin entsprach,

---

4. E. Abderhalden, P. Hirsch u. J. Schuler, Synthese von Polypeptiden: Derivate des Isoleucins. Berl. Ber. 43, 3394 (1909).

5. Bauveault et R. Locquin, Nouveau procédé d'hydrogénation des éthers oximidés et synthèse d'une nouvelle leucine. Bull. soc. Chim. 35, 965 [1906].

6. E. Fischer u. O. Warburg, Spaltung des Leucins in die optisch aktiven Komponenten mittelst der Formylverbindung. Berl. Ber. 38 3997 [1905].



der gleichstark linksdrehende also als d-Isoleucin zu bezeichnen war.

Die interessante Tatsache, daß bei dieser Totalsynthese aus Körpern von symmetrischem Bau statt der erwarteten 4 Stereomeren nur 2 gebildet wurden, veranlaßte F. Ehrlich zu erneuter Aufnahme seiner früheren Versuche. Wie Bauveault und Locquin in obiger Arbeit schon erwähnt hatten, war seiner ersten Synthese aus dem Grunde nur bedingter Wert beizumessen, weil sie einen bereits aktiven

Körper, dessen Reinheit fraglich ist, zum Ausgangspunkt genommen. Aus der gleichen Ueberlegung heraus suchte er nun ebenfalls nach einer Totalsynthese aus symmetrischem Material. Als solche bot sich ihm die bereits von E. Fischer und W. Schmitz[7] mit Erfolg auf das Leucin angewandte Malonestersynthese dar[8]. Von Sekundärbutylbromid und Natriummalonester[9] ausgehend, gelangte er in enger Anlehnung an die Fischerschen Angaben zu einem dl-Isoleucin, welches identisch war mit dem von Bauveault und Locquin erhaltenen. Also auch hier trotz symmetrischem Ausgangsmaterial nur ein Razemkörper. Für die Spaltung nahm F. Ehrlich das von ihm für ähnliche Fälle ausgearbeitete und mit Erfolg angewandte Hefegärverfahren in Aussicht. Als Ergebnis war das gewöhnliche l-Isoleucin zu erwarten. Bezügliche Angaben stehen m. W. noch aus.

Das Ziel vorliegender Arbeit war einerseits die Bestätigung der interessanten, den theoretischen Forderungen zuwiderlaufenden, bei beiden obigen Synthesen gemachten Beobachtung des Auftretens eines einzigen Razemkörpers, sowie von d- und l-Isoleucin, anderseits die Untersuchung des Verhaltens sowohl des razemischen, wie aktiven Isoleucins gegen andere Aminosäuren. Mit letzterem wurde in erster Linie eine Bereicherung des Materials zur genauern Kenntnis natürlicher Polypeptide bezweckt. Wertvolle

---

7. E. Fischer u. W. Schmitz, Synthese der α-Aminosäuren mittels der Bromfettsäuren. Berl. Ber. 39, 351 [1906].

8. Fast gleichzeitig und unabhängig von F. Ehrlich erschien die ziemlich identische Arbeit von Brasch und Friedmann. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 9, 376 [1908].

9. F. Ehrlich, Ueber eine Synthese des Isoleucins. Berl. Ber. 41, 1453 [1908].

stereochemische Aufschlüsse schienen dabei freilich auch nicht ausgeschlossen. Stereoisomere ließen sich indes kaum einwandsfrei nachweisen oder gar von einander abtrennen. Einzelne Andeutungen fanden sich in kleinen Kristalldifferenzen, ausgesprochen verschiedene Löslichkeiten fanden sich nirgends. Die konstanten Eigenschaften der dargestellten Polypeptide berechtigen vorderhand zur Annahme ihrer stereochemischen Einheitlichkeit[10].

Aus der durchgängigen Aehnlichkeit von Leucin und Isoleucin war zu erwarten, daß auch in den Polypeptiden sich Analogien zeigen würden. Die Besprechung der einzelnen Leucylisoleucine wird die Erwartung berechtigt erweisen. Zur Bestätigung der stereochemischen Befunde des synthetischen Isoleucins und zugleich zur Gewinnung des Ausgangsmaterials für die Polypeptiddarstellung, wurde die neueste Synthese, die oben erwähnte Malonestersynthese benutzt. Während aber die Autoren derselben direkt von Sekundärbutylbromid ausgingen, ließ die vorliegende Arbeit die Darstellung des letzteren aus Sekundärbutylalkohol, und des Butylalkohols aus Methyläthylketon, vorangehen.

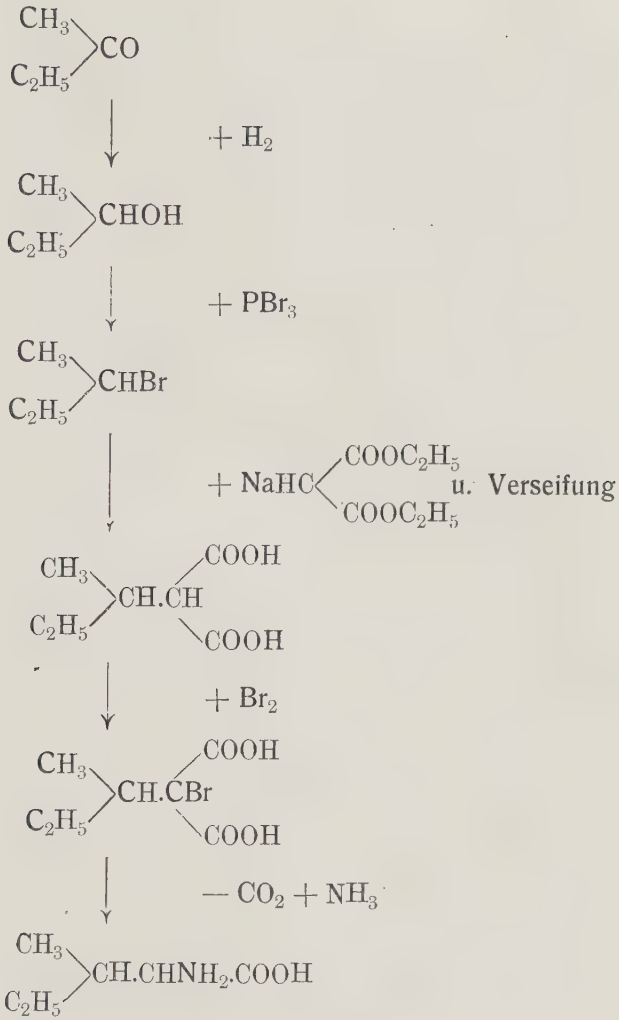
Folgendes Schema[10*] zeigt also den Gang der Synthese.

Das so gewonnene dl-Isoleucin zeigte wirklich die von den Autoren der obigen Synthese, sowie von Bauveault und Locquin angegebenen Eigenschaften. Einzelne Andeutungen eines zweiten Isomeren, wie der experimentelle Teil sie kurz erwähnt, sind noch nicht aufgeklärt.

---

10. Vgl. übrigens E. Fischer, Synthese von Polypetiden Xl. Ann. 340, 127. (Aehnlichkeit und daherige Untrennbarkeit der Isomeren).

10*. Vide pag 13.



Ueber die Formylverbindung und das Brucinsalz ließ sich das dl-Isoleucin nach den Angaben von E. Fischer und O. Warburg[11], die inzwischen von Bauveault und

11. l. c. pag. 9.

Locquin[11] mit einigen Modifikationen auf das Isoleucin übertragen worden waren, ziemlich glatt in die Antipoden spalten, die in ihren Eigenschaften mit dem d- und l-Isoleucin von Bauveault und Locquin übereinstimmten.

Unsere bestdrehenden Produkte zeigten in 20 %iger Salzsäure folgende Werte:

d-Isoleucin: + 40,9	Beauv. u. Locq. + 40,6
	F. Ehrlich + 36,8
l-Isoleucin — 39,2	Beauv. u. Locq. — 40,8

Zunächst wurden einige Versuche mit dem dl-Isoleucin ausgeführt. Einmal wurde dasselbe mit Hilfe von dl-α-Bromisocapronylchlorid gemäß dem E. Fischerschen Verfahren in das dl-α-Bromisocapronyl-dl-isoleucin und dasselbe durch Ammoniak in das inaktive Dipeptid dl-Leucyl-dl-isoleucin übergeführt. Dieses zeigte entschiedene Aehnlichkeit mit dem von E. Fischer dargestellten dl-Leucyl-dl-leucin[12]. Wie dieses, enthält es $1^1/_2$ Moleküle[13] Kristallwasser, die es z. T. schon bei gewöhnlicher Temperatur im Exsikkator verliert, aber erst nach längerem Erhitzen auf 105° vollständig abgibt. Es ist dann ebenfalls hygroskopisch. Der Schmelzpunkt des von E. Fischer dargestellten dl-Leucyl-dl-leucins liegt etwas über 270° (korr.), der des razemischen Leucylisoleucins bei 262—263° (korr.).

Einen zweiten Versuch bildete die Chlorierung des dl-Isoleucins nach der Methode von E. Fischer[14]. Das

12. E. Fischer, Einige Derivate des Glykokolls, Alanins u. Leucins. Berl. Ber. 35, 1095 (1902).

13. In unserer 1. Veröffentl. war fälschlich 1 Mol. angegeben. Das Produkt hatte bereits einige Zeit im Exsikkator gestanden.

14. E. Fischer, Synthese von Polypeptiden IX. Chloride der Aminosäuren und ihre Acylderivate. Berl. Ber. 38, 605 (1905).

Chlorid bildete sich in normaler Weise und war dem dl-Leucylchlorid von letzterem ziemlich gleich, nur schien dessen Löslichkeit in Acetylchlorid erheblich größer, als die des Leucylchlorids. Die Einführung des Chlorids in andere Aminosäuren nach E. Fischers klassischer Methode wurde ebenfalls beiläufig versucht, und zwar mit dem Glycinester. Die Kuppelung verlief normal. Die etwas subtile Trennung des Dipeptidesterchlorhydrates von dem Glycinesterchlorhydrat, sowie die Verseifung und dazu die schwere Kristallisierbarkeit des Dipeptides waren der Ausbeute derart ungünstig, daß ein analysierbares Produkt vorläufig nicht isoliert werden konnte. Das gleiche gilt von dem entsprechenden aktiven Dipeptid d-Isoleucyl-glycin, dessen Darstellung auf demselben Wege versucht wurde. Das d-Isoleucylchlorid ließ sich in normaler Weise, wie das inaktive Produkt gewinnen. Auf die Beschreibung der vorderhand nicht systematisch durchgeführten Kuppelungsversuche wird verzichtet.

Von aktiven Polypeptiden wurde zunächst das Glycyl-d-isoleucin dargestellt, und zwar über das Chloracetyl-d-isoleucin. Letzteres drehte in absolutem Alkohol nach rechts + 24,99°, ersteres in wässriger Lösung nach links — 14,69° (Glycyl-l-leucin nach E. Fischer und J. Steingröver[15] — 35,1°).

Für den Vergleich mit den Produkten der partiellen Hydrolyse sind in erster Linie die Anhydride geeignet, da solche dort unmittelbar aufzutreten pflegen. Es wurde also die Darstellung des Glycyl-d-isoleucin-anhydrids ange-

15. E. Fischer u. J. Steingröver, Synthese v. Polypeptiden XXIX. Derivate des l-Leucins, Glycins u. Alanins. Ann. 365, 167|80.

schlossen. Sie erfolgte über den Methylester des Dipeptides; nach den Erfahrungen E. Fischers[16] eignen sich die Methylester zur Kondensation in den meisten Fällen besser als die Aethylester.

Das in zu Kugeln vereinigten Nädelchen kristallisierende Anhydrid zeigte den Schmelzpunkt 262° (korr.) und in Eisessig die Drehung +26,05° (Leucyl-glycin-anhydrid von E. Fischer[17] F. P. 255/56°, Drehung in H_2O 31,66° [32,95°]).

Aus theoretischen Gründen interessant war die Darstellung des optischen Antipoden von Glycyl-d-isoleucin, des Glycyl-l-isoleucins. Sie wurde auf dem gleichen Wege bewerkstelligt, wie beim natürlichen Dipeptid. Die chemischen Eigenschaften des Glycyl-l-isoleucins und auch des Chlorkörpers stimmen mit dem Antipoden überein. Der Schmelzpunkt liegt bei 257°.

Die optischen Werte sind annähernd gleich und entgegengesetzt, wie nachfolgende Tabelle zeigt. Die Löslichkeit des Glycyl-l-isoleucins ist etwas geringer[18].

Das Anhydrid wurde auf dem gleichen Wege dargestellt wie sein Antipode und zeigt den gleichen Schmelzpunkt 262°, aber etwas geringere, entgegengesetzte Drehung, die wahrscheinlich von Razemkörper und ganz geringen Verunreinigungen herrühren muß, da die optische Bestimmung leider nicht mit Analysenmaterial ausgeführt werden konnte.

Das nächsthöhere Dipeptid, d-Alanyl-d-isoleucin wurde aus der d-α-Brompropionylverbindung dargestellt.

Es zeigt wenig Aehnlichkeit mit dem von E. Fischer[19]

16. E. Fischer, Synthese v. Polypept. XIV Berl. Ber. 39, 453 [1906].
17. E. Fischer, Synthese v. Polypept. XV. Berl. Ber. 39, 2917 [1906].
18. Fermentversuch v. pag 18.
19. E. Fischer, Synthese v. Polypeptiden XVII. Berl. Ber. 40, 1754|67.

beschriebenen d-Alanyl-l-leucin. Sein Schmelzpunkt liegt ca. 30° tiefer, bei 228—229°. Die optische Drehung in wässriger Lösung ist sehr schwach (innerhalb der Fehlergrenzen), die des d-Alanyl-l-leucins — 16,79°.

Das Anhydrid des d-Alanyl-d-isoleucins zeigt ebenfalls wenig Aehnlichkeit mit dem d-Alanyl-l-leucylanhydrid von E. Fischer[20].

d-Alanyl-d-isoleucinanhyd. F.P. 250/51 $[\alpha]_D^{20} = -16{,}59$
d-Leucyl-d-leucinanhyd. „ 258 „ $= -29$.

Von nur theoretischem Interesse war ferner das l-Leucyl-l-isoleucin. Es zeigt gewisse Analogie zu dem von E. Fischer und A. Kölker beschriebenen l-Leucyl-d-leucin.

l-Leucyl-l-isoleucin F.P. 283 $[\alpha]_D^{20}$ in H_2O + 53,11
l-Leucyl-d-leucin „ 285° „ in HCl + 68,95.

Endlich wurde ein aktives Tripeptid dargestellt: l-Leucylglycyl-d-isoleucin, und zwar über die d-α-Bromisocapronylverbindung des oben beschriebenen Glycyl-d-isoleucins. Der Bromkörper kristallisiert in hübschen Blättchen, während das Tripeptid selbst amorph war. Eine ähnliche Erscheinung zeigte das Tripeptid l-Leucylglycyl-l-leucin von E. Fischer und J. Steingröver[20], dessen Bromkörper in büschelförmig zugespitzten Prismen kyristallisierte, während das Tripeptid selbst amorph war. Schmelzpunkt 229—230°.

Die optischen Werte sind nicht vergleichbar, weil in verschiedenen Lösungsmitteln ausgeführt. Das Tripeptid des Isoleucins dreht in wässeriger Lösung + 14,97°.

---

20. l. c. pag. 15.

Es zeigt deutliche Biuretfärbung.

Glycyl-d- u. -Glycyl-l-isoleucin wurden der Wirkung von Hefepreßsaft ausgesetzt. Ersteres wurde gespalten, letzteres blieb ganz unangegriffen.

	F. P.	$[\alpha]_D^{20}$			
	(korr.)	Absol. Alkohol	H_2O	Eisessig	n.-NaOH
dl-Bromisocapronyl-dl-isoleucin	146|49°				
dl-Leucyl-dl-isoleucin	262|63°				
Chloracetyl-d-isoleucin	74|75°	+ 24,99			
Glycyl-d-isoleucin	256°		— 14,69		
Glycyl-d-isoleucin-anhydrid	262°			+ 26,05	
Chloracetyl-l-isoleucin	78|81°	— 22,03			
Glycyl-l-isoleucin	257°		— 13,14		
Glycyl-l-isoleucin-anhydrid	262°			(— 17,48)	
d-α-Brompropionyl-d-isoleucin	150|51°	+ 24,49			
d-Alanyl-d-isoloucin	228|29°		sehr schwach	n.—HCl + 6,1	— 2,97
d-Alanyl-d-isoleucin-anhydrid	250|51°			— 16,59	
d-α-Bromisocapronyl-l-isoleucin	113°	+ 18,95	+ 53,11		
l-Leucyl-l-isoleucin	283,5°				
d-α-Bromisocapronyl-glycyl-d-isoleucin	147°	+ 37,3			
l-Leucyl-glycyl-d-isoleucin	229|30°		+ 14,97		

B. Experimenteller Teil.

I. Inaktives Isoleucin und Derivate.

1. dl-Isoleucin.

Wie gesagt, wurde im Prinzip nach der Methode von Brasch und Friedmann und Fel. Ehrlich gearbeitet und auch die angefügten Glieder nach bekannten Verfahren dargestellt. Es sind also hier nur kleine Modifikationen kurz anzudeuten.

a) Sekundärbutylalkohol.

Als Ausgangsmaterial diente käufliches, durch Destillation auf Reinheit geprüftes Methyläthylketon. Es wurde nach der Methode von Norris und Green[21] in feuchtätherischer Lösung mit metallischem Natrium zu sekundärem Butylalkohol reduziert. Theoretisch sind zur Reduktion von 72 g Methyläthylketon (1 Mol.) 46 g Na (2 Mol.) notwendig. Es wurde, wie bei Norris und Green die dreifache Menge, also 6 Mol. angewandt.

Der Apparat war ebenfalls der gleiche, nur wurde das Natrium der größeren Bequemlichkeit (und Sicherheit) halber nicht oben durch die Kühler, wobei Verstopfungen vorkommen können, sondern durch einen seitlich am Reaktions-

21. I. F. Norris and E. H. Green. Some new derivatives of secondary butylalcohol, Am. Ch. Journ. 26, 293 [1901].

kolben angebrachten, verschließbaren Tubus hineingeworfen. Es ergab sich, daß bei fleißigem Schütteln die Reduktion in viel kürzerer Zeit durchzuführen ist, als Norris und Green angeben. So brauchten z. B. vier nebeneinander, mit je 72 g Methyläthylketon und je 138 g Natrium angestellte Versuche nur ca. 7 Stunden, statt der von obigen Autoren angegebenen 4 Tage. Die Ausbeute litt keineswegs unter der Beschleunigung, wofern nur für gute Kühlung gesorgt wurde. Sie betrug im Durchschnitt 75 % der Theorie an reinem, zwischen 97 und 101 ° übergehendem Alkohol (Schmelzpunkt 99 °). Da derselbe mit den Aetherdämpfen sehr leicht übergeht, war ein wiederholtes Fraktionieren desselben, sowie der Vorläufe, zur Erzielung guter Ausbeuten nötig.

b) Sekundärbutylbromid.

Zur Bromierung der Sekundärbutylalkohols gelangte eine nach den Angaben von Freundler und Damond[22], Norris und Green[23] (Johnson) kombinierte Methode zur Anwendung.

100 g sekundärer Butylalkohol wurden in Eis gut gekühlt und nun durch einen in das aufgesetzte Kühlrohr eingeführten Tropftrichter 200 g (statt der theoretischen 170 g) Phosphortribromid tropfenweise zugegeben. Der Zufluß wurde so reguliert, daß kaum Bromwasserstoff entwich. Nach erfolgter Zugabe wurde das Reaktionsprodukt nach

---

22. P. Freundler und E. Damond, Sur la préparation de l'alcool amylique racémique, Comptes r. 141, 830 [1905]

23. l. c. pag. 19.

$^1/_4$stündigem Stehen so lange im Wasserbad erhitzt, als beim Schütteln noch Bromwasserstoff entwich. Diese Operation dauerte in der Regel nicht über eine Stunde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen. Nach erfolgter Abtrennung der Bromidschicht im Scheidetrichter wurde die zurückbleibende Lösung wiederholt ausgeäthert und die Aetherauszüge zum Bromid gegeben. Zur Bindung der darin vorhandenen Spuren von phosphoriger Säure schüttelten wir die Bromidlösung mit 10 %iger Sodalösung, trennten die Aetherschicht ab und trockneten mit Natriumsulfat. Die Ausbeute an reinem Bromid betrug im Durchschnitt etwas weniger als obige Autoren angeben, ca. 75 %. Es war zur Erzielung derselben wie beim Sekundärbutylalkohol wiederholte Fraktionierung des Aethers und der Vorläufe nötig.

c) Sekundärbutylmalonsäure.

Ihre Gewinnung erfolgte in der üblichen, von E. Fischer zuerst auf die Malonestersynthese des Leucins angewandten Weise, die Brasch und Friedmann und F. Ehrlich ziemlich unverändert auf die Isoleucinsynthese übertragen haben. Die Kuppelung des Sekundärbutylbromids mit dem Natriummalonester ging ziemlich glatt vonstatten. In einzelnen Fällen schien dabei allerdings ein Nebenprodukt, (vielleicht der disubstituierte Ester) gebildet worden zu sein, welches dann die Kristallisationsfähigkeit der Sekundärbutylmalonsäure sehr beeinträchtigte. Wurde dann die sirupöse Säure, die auch bei wiederholtem Lösen in trockenem Aether und langsamem Einengen der Lösung nicht kristallisierte, direkt bromiert, so blieb die Kristallisation der Bromsekundärbutylmalonsäure ebenfalls aus. Ihre De-

stillation im Vakuum ergab dann neben der α-Brom-β-methyl-β-äthylpropionsäure ein in Ammoniakwasser unlösliches schweres Oel von aromatischem Geruch. Wir haben das in geringen Mengen auftretende, im Normalfall ganz ausbleibende Produkt nicht näher untersucht.

In der Regel kristallisierte die Sekundärbutylmalonsäure, wenn wir den getrockneten Extrakt zunächst bei gewöhnlichem Druck von der Hauptmenge des Aethers befreiten und dann bei gelinder Erwärmung, nicht über 50°, die letzten Reste des Aethers bei vermindertem Druck entfernten. Die anfänglich sirupöse Masse erstarrte dann allmählich. Sie war direkt für die Bromierung verwendbar.

d) Bromsekundärbutylmalonsäure.

Die Einwirkung des Broms auf die trockene ätherische Lösung der Butylmalonsäure war stets eine glatte, oft stürmische, so daß wir im allgemeinen die Zugabe des Broms unter Kühlung vornahmen. Das überschüssige Brom wurde samt dem Aether unter vermindertem Druck entfernt. Die Säure kristallisierte dann in der Regel ohne weiteres aus. Sie wurde stets aus Benzol umkristallisiert. Die Ausbeuten von c) und d) betrugen ca. 80%.

e) α-Brom-βmethyl-β-äthyl-propionsäure.

Es wurden, wie E. Fischer bei seiner Leucinsynthese angibt und F. Ehrlich und Brasch und Friedmann auch bei obigem Körper es bewerkstelligt haben, die Abspaltung des Karboxyls und Destillation der obigen Säure in einer Operation ausgeführt. Bei ca. 10 mm Druck ging die Säure bei ungefähr 134° unzersetzt über, nachdem schon bei

110° stürmische Kohlensäureentwicklung stattgefunden hatte. Bei höherer Temperatur war eine geringe Abspaltung von Bromwasserstoff, also Zersetzung der Säure, wahrzunehmen. Die Ausbeute war fast quantitativ. Wir wandten für die Amidierung das Produkt der ersten Destillation an, das im allgemeinen farblos war.

f) dl-Isoleucin.

Die Amidierung wurde stets unter den gewöhnlichen Bedingungen — viertägiges Stehenlassen der Säure e) in überschüssigem, bei gewöhnlicher Temperatur gesättigtem, wässerigem Ammoniak im Brutschrank — durchgeführt. In einzelnen Fällen hatten sich in dieser Zeit aus der Lösung kleine Mengen Kristalle vom Schmelzpunkt des dl-Isoleucins, aber scheinbar geringerer Wasserlöslichkeit, abgeschieden.

Da auch die schweren, kompakten Kristalle mit der bekannten Form der leichten, glänzenden Blättchen nichts gemein hatten, so lag die Annahme eines isomeren Razemkörpers, den ja die Theorie (vide pag. 8) vorsieht, nahe. Leider lag nicht genug Material zur nähern Prüfung der Löslichkeitsverhältnisse und Darstellung von Derivaten vor.

P. Hirsch[24] wird wahrscheinlich bei seinen speziell auf die Isomerieverhältnisse des Isoleucins gerichteten Untersuchungen auf obigen Punkt zurückkommen.

2. dl-Isoleucylchlorid.

Die Darstellung dieses Körpers entsprang der Absicht, dessen Verwendbarkeit für die Synthese von Polypeptiden zu untersuchen.

---

24. l. c. pag. 9.

5 g fein gepulvertes, im Trockenschrank getrocknetes dl-Isoleucin wurden nach E. Fischer in einem 200 ccm fassenden Stöpselzylinder mit 60 ccm frischem Acetylchlorid übergossen. Das Gemisch wurde gut gekühlt und dazu 9,5 g (1,2 Mol.) frisches, schnell gepulvertes Phosphorpentachchlorid gegeben. Da nach längerem Schütteln auf der Schüttelmaschine keine genügende Abscheidung erfolgte, verdampften wir in dem angewandten Zylinder selbst unter vermindertem Druck ca. $^2/_3$ des angewandten Acetylchlorids, worauf reichliche Ausscheidung feiner Nädelchen erfolgte. Das rasch abgesaugte[25], mit kaltem Acetylchlorid und Petroläther gewaschene, rein weiße Produkt wurde im Phosphorpentoxydexsikkator getrocknet. Die Ausbeute betrug nur 40 % der Theorie. Die Analyse des Chlorids wurde in der Weise durchgeführt, daß in einem Wägegläschen eine bestimmte Menge Wasser genau gewogen, auf dieses dann das voraussichtlich genügende Gewicht des Chlorids gebracht und darauf das ganze wieder gewogen wurde. Die Titration des Chlors mit $n/_{10}$ Silbernitrat ergab einen etwas niedrigen, wenn auch kaum zweideutigen Wert: 35,73 % (ber. 38,10). Die diesbezüglichen Erfahrungen von E. Fischer bei andern Aminosäuren ließen diesen Fehlbetrag nicht überraschend erscheinen.

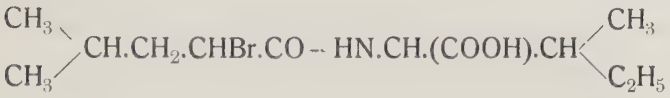
Das salzsaure dl-Isoleucylchlorid löst sich in kaltem Wasser augenblicklich unter Bildung von dl-Isoleucin und Salzsäure. In Alkohol löst es sich unter Wärmeentwicklung unter dl-Isoleucinesterbildung.

---

25. Das Versagen der Tonkerze nötigte uns, von dem Fischerschen Apparat im vorliegenden Falle Umgang zu nehmen. Die Nutsche ermöglichte übrigens ein sehr rasches Absaugen ohne merkliche Verstopfung des Filters.

3. dl-Leucyl-dl-isoleucin.

a) dl-α-Bromisocapronyl-dl-isoleucin.



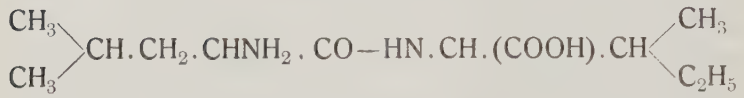
5 g dl-Isoleucin wurden in 38 ccm n.-Natronlauge (1 Mol.) gelöst und abwechselnd 10 g dl-α-Bromisocapronylchlorid (1,2 Mol.) und 68 ccm n-Natronlauge (1,75 Mol.) unter Eiskühlung zugegeben. Von einer geringen Trübung wurde abfiltriert und darauf aus dem Reaktionsgemisch mit 13,5 ccm 5 n-Salzsäure das dl-α-Bromisocapronyl-dl-isoleucin abgeschieden. Es fällt zunächst ölig aus, wird aber nach $1^1/_2$stündigem Stehen im Eisschrank fest, aber nicht kristallinisch. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt und die Mutterlauge dreimal mit je ca. 50 ccm Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, dann unter vermindertem Druck auf ein kleines Volumen eingeengt und mit Petroläther gefällt. Die Gesamtausbeute an rohem dl-α-Bromisocapronyl-dl-isoleucin betrug 10,9 g (93 %). Es ist in absolutem Alkohol, Methylalkohol, Essigäther, Benzol, Aceton leicht, in Wasser schwer, in Petroläther fast gar nicht löslich. Umkristallisiert wurde es durch Lösen in ca. 100 ccm absolutem Alkohol (10fache Menge) und Ausfällen mit ca. 120 ccm Wasser. Das dl-α-Bromisocapronyl-dl-isoleucin im Kapillarröhrchen erhitzt, fängt bei 135° an zu sintern und schmilzt nicht ganz scharf bei 146/149° (korr.).

Zur Analyse wurde das Produkt im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

0,1609 g Subst.: 0,2738 g CO_2; 0,1000 g H_2O.

0,2608 g Subst.: 8,65 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.
0,1998 g Subst.: 0,1222 g AgBr.
Für $C_{12}H_{22}O_3NBr$:
Ber.: C 46,75; H 7,14; N 4,55; Br 25,95.
Gef.: C 46,41; H 6,95; N 4,64; Br 26,01.

b) dl-Leucyl-dl-isoleucin.



5 g dl-α-Bromisocapronyl-dl-isoleucin wurden in ca. der fünffachen Menge 25 %igem, wässerigem Ammoniak gelöst und 4 Tage im Brutschrank stehen gelassen. Bei nachherigem Einengen der Lösung unter vermindertem Druck, auf ca. $^1/_3$ des Volumens, begann reichliche Kristallabscheidung. Der so gewonnene Teil des Dipeptides betrug 2,8 g (76 %). Bei weiterem Einengen schied sich ein Gemisch von Dipeptid und Ammoniumbromid aus, woraus kein reines Dipeptid mehr gewonnen werden konnte. Die Kristalle waren auch nach dem Umkristallisieren aus der ca. 30fachen Menge heißen Wassers noch nicht einheitlich. (Die Kristalle des Bromkörpers waren überhaupt schlecht definiert.) Neben rhombischen Blättchen zeigten sich zu Rosetten vereinigte, zum Teil zugespitzte Prismen. Das Dipeptid ist löslich in Wasser, schwer in Alkohol, Aether, Aceton, Essigäther. Es bräunt sich im Kapillarrohr bei ca. 250° und schmilzt bei 255/56° (korr. 262/63). Es enthält höchstwahrscheinlich $1^1/_2$ Mol. Kristallwasser, das zum kleineren Teile schon im Exsikkator weggeht. Letztere Eigenschaft wurde erst nachher erkannt. Das untersuchte Produkt hatte schon

einige Zeit im Chlorcalciumexsikkator gestanden, wurde dann gewogen und 20 Stunden unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxyd bei 105° getrocknet:

0,3945 g Subst.: verloren 0,0324 g H_2O ($1^1/_2$ Mol. = 0,0392 g).

0,1438 g Subst.: 0,3117 g CO_2; 0,1220 g H_2O.

0,1462 g Subst.: 12,36 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_{12}H_{24}O_3N_2$:

Ber.: C 59,02; H 9,84; N 11,47.

Gef.: C 59,13; H 9,49; N 11,83.

II. Aktives Isoleucin und Derivate.

1. d- und l-Isoleucin.

Es wurde ziemlich genau nach den Vorschriften von E. Fischer und O. Warburg, und R. Locquin gearbeitet.

a) Formyl-dl-isoleucin.

Im allgemeinen wurden die Versuche mit ca. 50—75 g dl-Isoleucin und 200 bezw. 300 g Ameisensäure (letztere auf drei annähernd gleiche Portionen verteilt) angestellt und zwar direkt in einem Fraktionierkolben, um für die Entfernung des Reaktionswassers bei vermindertem Druck kein Umgießen des etwas schwerflüssigen Reaktionsgemisches nötig zu haben. Die Ausbeuten an ziemlich reinem Rohprodukt entsprachen im allgemeinen der Menge der angewandten Aminosäure. Es zeigte sich, daß durch genügend sorgfältiges Waschen mit eiskaltem Wasser das salzsaure dl-Isoleucin samt der Salzsäure ziemlich vollständig ver-

trieben werden konnte, so daß ein Umkristallisieren nicht nötig war. Bei letzterem war der Substanzverlust immer ein größerer.

b) Darstellung des Brucinsalzes.

R. Locquin bemerkt, daß die Konzentration der alkoholischen Lösung bedeutend größer sein muß, als beim Leucin, damit das schwerlösliche Brucinsalz ausfalle. Diese Beobachtung gilt, falls keine Impfkristalle desselben zur Verfügung stehen. Ein Kriställchen des Formyl-l-isoleucinbrucins bringt auch bei einer Verdünnung, die der bei Leucin angewandten nahe kommt, in kurzer Zeit das Brucinsalz vollständig zur Abscheidung.

Das leicht lösliche d-Salz wurde unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Es blieb als schleimige Masse zurück.

c) Gewinnung der aktiven Formylisoleucine.

Die zum Abspalten des Brucins verwandte Menge n.-NaOH (1 Mol.) wurde sofort nach dem Abnutschen des Brucins und gewöhnlich in einer Portion mit der erforderlichen Menge n.-HCl neutralisiert.

Die Abscheidung des Formyl-l-isoleucins bei der Einengung der wässerigen Lösung unter vermindertem Druck erfolgte früher als die des Formyl-d-isoleucins.

Optische Werte in absolutem Alkohol (es beziehen sich alle, auch die vergleichenden Zahlen auf die erste Kristallisation):

Formyl-d-isoleucin:	+ 27,41	Locq.	+ 25,24
		Ehrl.	+ 25,41
Formyl-l-isoleucin:	— 24,36	Locq.	— 24,74

d) Verseifung der Formylisoleucine.

Einstündiges Kochen mit der10fachen Menge 10 %iger Salzsäure im Rückflußkühler genügte zur Abspaltung der Formylgruppe. Die Salzsäure wurde zunächst unter vermindertem Druck möglichst vertrieben. Das gebundene Chlor und die noch anhaftenden Spuren freier Säure wurden titrimetisch bestimmt und nach E. Fischer mit einer Normallösung von Lithiumhydroxyd genau neutralisiert. Das aktive Isoleucin wurde aus der im Vakuum eingeengten wässerigen Lösung in mehreren, ziemlich halogenfreien Fraktionen gewonnen. Der letzte Rest wurde aus der stark eingeengten Lösung durch absoluten Alkohol gefällt[26].

Drehungsoptima in 20 %iger HCl vide pag 12.

2. d-Isoleucylchlorid.

2,7 g d-Isoleucin wurden mit 30 ccm frischem Acetylchlorid übergossen und dazu nach Kühlung 4,4 g (etwas über 1 Mol.) Phosphorpentachlorid, das schnell gepulvert war, zugegeben und das alsbald zu einem dicken Kristallbrei erstarrende Reaktionsprodukt 3 Stunden im Schüttelapparat mäßig geschüttelt. Das Produkt war nun als fein kristallinische Masse in der Flüssigkeit verteilt. Es wurde mit dem Fischerschen

26. Aus einem derartigen Gemisch von l-Isoleucin u. Lithiumchlorid in wässerig alkohol. Lösung hatten sich einmal sehr deutliche, röhrenförmige Kristalle gebildet, die dem Lithiumchlorid nicht zukommen. Die geringen Mengen untersagten eine nähere Untersuchung.

Apparat abgesaugt, je zweimal mit je 30 ccm Acetylchlorid und dann Petroläther schnell gewaschen und im Phosphorpentoxydexsikkator getrocknet. Nach ca. 40 Minuten wurde eine Probe im verschlossenen Wägegläschen abgewogen und titriert.

0,1526 g Subst: 14,95 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$.

Für $C_6H_{13}ONCl_2$:

Ber.: Cl 38,13.

Gef.: Cl 34,72.

Ob der Fehlbetrag von der großen Unbeständigkeit des Chlorids an der Luft, oder aber von ungenügendem Auswaschen herrührt, konnte nicht genau festgestellt werden. Es war rein weiß und zeigte unter dem Mikroskop feine, verfilzte, an den Enden zugespitzte Nädelchen. Ausbeute ca. 2,8 g = 74 %.

In H_2O löst sich das Chlorid augenblicklich zu d-Isoleucin und Salzsäure. In Alkohol tritt mit der Lösung deutliche Wärmeentwicklung auf.

Da die Kuppelung mit Glycinester kein isolierbares, kristallisiertes Produkt lieferte, sei auf die genau an die E. Fischersche Methode sich anlehnenden Versuchsbedingungen hier nicht des Näheren eingegangen. Leider stand nicht genügend Material zu systematischer Ausarbeitung derselben zur Verfügung.

3. Glycyl-d-Isoleucin.

a) Chloracetyl-d-isoleucin.

5 g d-Isoleucin wurden in 38 ccm n-Natronlauge (1 Mol) gelöst und dazu unter guter Kühlung in 10 Portionen abwechselnd eine Lösung von 8,5 g Chloracetylchlorid (2 Mol) in 55 ccm absolutem Aether und 133 ccm n-Natronlauge (3,5 Mol) gegeben. Der Chloridgeruch verschwindet ziemlich schnell. Zuletzt wurde der Aether durch Luftdurchleiten vertrieben und mit 15 ccm 5facher n-Salzsäure schwach übersättigt. Die momentan entstandene Trübung verschwand beim Schütteln vollständig. Ohne die Abscheidung durch längeres Abkühlen herbeizuführen, wurde die Lösung sofort sechsmal mit durchschnittlich je 50 ccm Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck auf ca. 30 ccm eingeengt und mit Petroläther ausgefällt. Das Chloracetyl-d-isoleucin schied sich zunächst ölig ab und kristallisiert auch nach 12stündigem Stehen im Eisschrank nicht. Erst nach erneutem, völligem Eindampfen, Aufnehmen des Oeles mit absolutem Alkohol und Abdunsten desselben im Vakuumexsikkator beginnt die Kristallisation. Durch wiederholtes Verreiben mit Petroläther wurde sie vervollständigt. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 6,7 g = 80 %.

Dasselbe wurde durch Lösen in wenig trockenem Chloroform und Ausfällen mit Petroläther umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 74 und 75°. Das Chloracetyl-d-isoleucin ist leicht löslich in Aether, Alkohol, Ben-

zol, Chloroform, Essigäther, Aceton, etwas schwer in Wasser, unlöslich in Petroläther.

Für die Analyse wurde es mit Methylalkohol über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,1638 g Subst.: 0,2769 g CO_2; 0,0985 g H_2O.

0,2000 g Subst.: 0,1385 g AgCl.

0,1669 g Subst.: 7,93 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_8H_{14}NO_3Cl$:

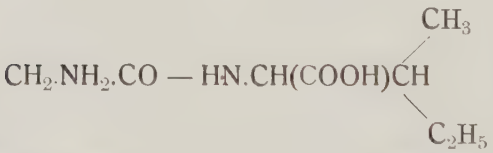
Ber.: C 46,26; H 6,75; N 6,76; Cl 17,07.

Gef.: C 46,10; H 6,73; N 6,65; Cl 17,12.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,2769 g Substanz in 6 ccm absolutem Alkohol zu 4,9020 g Gesamtgewicht gelöst, $d^{20} = 0{,}794$. Abgelesen im 1 dm Rohr bei Natriumlicht $+ 0{,}97$ ($\pm 0{,}01$). Also

$$[\alpha]_D^{20} = + 25{,}0\ (\pm 0{,}02)$$

b) Glycyl-d-isoleucin.



4,5 g Chloracetyl-d-isoleucin, in der 10fachen Menge $25^0/_0$igem Ammoniak gelöst, werden 4 Tage bei 37° stehen gelassen, die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und zur Entfernung des Ammoniumchlorids mit Silbersulfat geschüttelt. Nach Einengen der chloridfreien Lösung auf ca. 30 ccm fällt das Glycyl-d-isoleucin als lockere, rein weiße Masse aus. Die Abscheidung wird durch absoluten Alkohol vervollständigt. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 3,3 g

(80 %). Das Glycyl-d-isoleucin ist sehr leicht löslich in Wasser, schwer bis unlöslich in Alkohol, Aether, Benzol, Aceton, Essigäther, Petroläther. Es wurde durch Lösen in der 20fachen Menge Wasser und Ausfällen mit Alkohol umkristallisiert. Es kristallisiert in glänzenden Blättchen, welche unter Bräunung bei 256° (korr.) schmelzen.

Für die Analyse wurde es bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1717 g Subst.: 0,3208 g CO_2; 0,1343 g H_2O.

0,1688 g Subst.: 17,95 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_8H_{16}O_3N_2$:

Ber.: C 51,86; H 8,51; N 14,92.

Gef.: C 50,96; H 8,69; N 14,89.

Für die optische Bestimmung wurden 0,2988 g Subst. in 7 ccm Wasser zu 7,1362 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}008$, abgelesene Drehung im 1 dm-Rohr bei Natriumlicht $= -0{,}62$ ($\pm$ 0,02)

$$[\alpha]_D^{20} = -14{,}7^0 \ (\pm 0{,}4^0)$$

c) Glycyl-d-isoleucin-anhydrid.

1 g Glycyl-d-isoleucin wurde in 10 ccm absolutem Methylalkohol suspendiert und mit gasförmiger Salzsäure verestert. Das Hydrochlorid des Esters wurde längere Zeit im Eisschrank stehen gelassen, ohne daß Abscheidung erfolgte. Das darauffolgende Eindampfen unter vermindertem Druck mußte unter jeweiliger Wiederaufnahme des Rückstandes in Methylalkohol dreimal wiederholt

werden, ehe der Salzsäuregeruch verschwunden war. Der Rückstand bildete dann einen grünlichen Sirup. Er wurde abgekühlt und direkt mit der 10fachen Menge 25 %igem Ammoniak versetzt, worauf alsbald reichliche Abscheidung eines voluminösen Niederschlages erfolgte. Das aus feinen Nädelchen bestehende Produkt wurde nach einigem Stehen abgesaugt. Es beträgt mit dem aus der Mutterlauge gewonnenen 0,75 g (83 %). Es ist leicht löslich in Eisessig und Alkohol, sukzessive schwerer in Wasser, Aether, Petroläther. Beim Umkristallisieren aus der 25fachen Menge heißen Wassers unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure schießen die Kristalle alsbald beim Abkühlen in kugelförmigen Aggregaten an und ballen sich beim Trocknen filzartig zusammen[27*]. Unter dem Mikroskop sind Nädelchen zu erkennen. Das Anhydrid schmilzt gegen 262° (korr.) zu einer braunen Masse.

Für die Analyse wurde es bei 105° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1680 g Subst.: 0,3460 g CO_2; 0,1169 g H_2O.

0,0642 g Subst.: 7,45 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_8H_{14}O_2N_2$:

Ber.: C 56,47; H 8,05; N 16,49.

Gef.: C 56,17; H 7,73; N 16,25.

Für die optische Bestimmung wurden 0,0843 g Substanz zu 2,957 g Gesamtgewicht gelöst (in Eisessig); $d^{20} = 1{,}055$; abgelesene Drehung im $^1/_2$ dm-Rohr + 0.39° (± 0,01)

$$[\alpha]_D^{20} = + 26{,}05\ (\pm 0{,}6)$$

26*. Vgl. Fel. Ehrlich, Ueber Isoleucinimid, Berl. Ber. 40, 2550.

Rasches Aufkochen mit Kupferoxyd ergab keine Blaufärbung der Lösung.

4. Glycyl-l-isoleucin.

a) Chloracetyl-l-isoleucin.

(Formel vide pag. 31.)

13,1 g l-Isoleucin (1 Mol.) wurden in 100 ccm n-Natronlauge (1 Mol.) gelöst, mit Kältemischung gekühlt und in 5 Portionen aus der Bürette mit je 5 ccm einer Lösung von 20 g Chloracetylchlorid in über Natrium getrocknetem Aether versetzt. Während der ganzen Operation wurde bis zum jeweiligen Verschwinden des Chloridgeruches geschüttelt. Nach Vertreiben des Aethers wurde die Reaktionsflüssigkeit mit 40 ccm 5facher n-Salzsäure schwach übersättigt, was, wie gewöhnlich, zunächst milchige Trübung und dann Abscheidung schwerer, öliger Tropfen zur Folge hatte. Diese wurden nach 12stündigem Stehen im Eisschrank fest. Das erhaltene Produkt erwies sich als ziemlich rein. Ausbeute 9 g (44 %). Nach Einengung der Mutterlauge auf ca. $^1/_4$ ihres Volumens schieden sich weitere 6 g halbfest ab, die sich absaugen ließen und im Vakuumexsikkator vollständig erstarrten. Die im Filtrat noch schwebenden Oeltropfen wurden samt dem gelösten Rest mit Aether extrahiert. Gesamtausbeute 16 g (80 %).

Das Chloracetyl-l-isoleucin ist leicht löslich in Aether, absolutem Alkohol, Chloroform, Aceton, etwas schwerer in Benzol, schwer in Wasser, unlöslich in Petroläther. Es wurde durch Lösen in wenig Chloroform und Zusatz von Petroläther bis zu schwacher Trübung umkristallisiert; nach einigem Reiben der Gefäßwände scheiden sich feine, unter

dem Mikroskop deutlich erkennbare Nädelchen aus, die bei 74° zu erweichen anfingen und nicht ganz scharf zwischen 78 und 81° schmolzen.

Zur Analyse wurde das Chloracetyl-l-isoleucin bei 60° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1686 g Subst.: 0,2848 g CO_2; 0,1017 g H_2O.

0,2016 g Subst.: 0:1387 g AgCl.

Für $C_8H_{14}NO_3Cl$:

Ber.: C 46,26; H 6,75; Cl 17,07.

Gef.: C 46,07; H 6,70; Cl 17,01.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,1855 g Substanz in absolutem Alkohol zu 3,9497 g Gesamtgewicht gelöst; $d^{20} = 0{,}794$; abgelesene Drehung im 1 dcm-Rohr bei filtriertem Glühlicht $-0{,}82°$

$$[\alpha]_D^{20} = -22{,}03\ (\pm 0{,}2)$$

b) Glycyl-l-isoleucin.

(Formel vide pag. 32.)

12 g Chloracetyl-l-isoleucin wurden in der fünffachen Menge 25%igem Ammoniak gelöst und 4 Tage im Brutschrank stehen gelassen. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck eingeengt. Die Menge des zunächst ausgefallenen Dipeptides waren 4 g. Aus der Mutterlauge mußte das Chlor mit Silbersulfat entfernt werden, worauf noch 2,9 g kristallisiertes Produkt isoliert werden konnten; ein kleiner Rest blieb ölig zurück. Ausbeute an kristallisiertem Produkt 6,9 g (63%). Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol ausgefällt. Bei langsamer Kristallisation schied sich das Dipeptid in derben,

an den Enden verjüngten, balkenförmigen Kristallen ab. Es löst sich in Wasser etwas schwerer, als das Glycyl-d-isoleucin, ist in Alkohol schwer, in Aether, Benzol, Aceton, Essigäther, Petroläther unlöslich.

Beim Erhitzen im Kapillarröhrchen beginnt das Glycyl-l-isoleucin bei 239° (korr. 245°) zu sintern und ist bei 251° (korr. 257°) zu einer braunen Flüssigkeit geschmolzen.

Für das Glycyl-d-isoleucin war in der Veröffentlichung[27] der Schmelzpunkt bei 262° (korr.) angegeben worden. Ein neuerdings erhaltenes analysenreines Produkt zeigte unverändert nach mehreren Kristallisationen den Schmelzpunkt 256° (korr.). Der Ursprung der Differenz ist nicht aufgeklärt. Die letztgefundene Zahl zeigt gute Uebereinstimmung mit dem Antipoden.

Zur Analyse wurde das Glycyl-l-isoleucin bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1665 g Subst.: 0,3086 g CO_2; 0,1294 g H_2O.

0,1518 g Subst.: 16,50 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_8H_{16}N_2O_3$:

Ber.: C 50,56; H 8,51; N 14,92.

Gef.: C 51,06; H 8,69; N 15,09.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,1892 g Substanz in Wasser zu 5,5611 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}007$. Abgelesene Drehung im 1 dm-Rohr bei filtriertem Glühlicht + 0,45.

$$[\alpha]_D^{20} = + 13{,}14\ (\pm 0{,}1^0$$

c) Glycyl-l-isoleucinanhydrid.

(Formel vide pag. 33.)

1 g umkristallisiertes Glycyl-l-isoleucin wurde in 10 ccm

27. loc. c. pag. 9.

absolutem Methylalkohol suspendiert und gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet. Die Lösung wurde dann nach einigem Stehen bei vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit dem gleichen Volumen Methylalkohol übergossen und die Lösung zur möglichst vollständigen Entfernung der freien Salzsäure nochmals verdampft. Das in Form eines grünlichen Oeles zurückbleibende Esterchlorhydrat wurde mit der 10fachen Menge 25 %igen Ammoniaks versetzt, worauf bald reichliche Kristallabscheidung erfolgte. Die Ausbeute entsprach der des Antipoden (ca. 75 %). Das rein weiße Produkt wurde für die Analyse nochmals aus der ca. 30fachen Menge heißen Wassers umkristallisiert, wobei sich die ebenfalls vom Antipoden her bekannten feinen, kugelförmigen Kristallaggregate bildeten, die ziemlich rasch allseitig sich auswachsend schließlich das ganze Gefäß erfüllten. Der Schmelzpunkt des so gewonnenen Produktes liegt gleich hoch wie der des Antipoden: 255° (korr. 262°). Es zersetzt sich dabei zu einer braunen Masse. Sinterung war bei 254° (unkorr.) eingetreten.

Für die Analyse wurde das Anhydrid bei 105° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1552 g Subst.: 0,3190 g CO_2; 0,1161 g H_2O.

0,1142 g Subst.: 13,60 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_8H_{14}O_2N_2$:

Ber.: C 56,47; H 8,05; N 16,49.

Gef.: C 56,12; H 8,31; N 16,69.

Für die optische Bestimmung wurden 0,1964 g Substanz[28] in 7 ccm Eisessig zu 7,4874 g Gesamtgewicht gelöst;

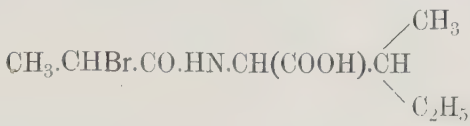
28. Der zu niedrige Wert der Drehung ist offenbar auf

$d^{20} = 1{,}047$. Abgelesen im 1 dm-Rohr bei 20° und filtriertem Glühlicht — 0,48 (± 0,01).

$$[\alpha]_D^{20} = -17{,}48\ (\pm 0{,}3).$$

5. d-Alanyl-d-isoleucin.

a) d-α-Brompropionyl-d-isoleucin.



6 g d-Isoleucin wurden in 47 ccm n-Natronlauge (1 Mol.) gelöst und dazu unter Kühlung mit Eismischung abwechselnd 7,7 g d-α-Brompropionylchlorid[29] in 25 ccm Aether und 47 ccm n-Natronlauge (1 Mol.) gegeben. Nach Vertreiben des Aethers wurde die Lösung mit 9,6 ccm 5n-Salzsäure schwach übersättigt. Das d-α-Brompropionyl-d-isoleucin fiel hierbei sofort locker kristallinisch aus und wurde nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank abgenutscht. Die Mutterlauge wurde mehrmals mit Aether ausgeschüttelt, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen unter vermindertem Druck eingeengt und der Bromkörper mit Petroläther daraus abgeschieden. Die Ausbeute an rein weißem Rohprodukt betrug 9,1 g (76 %). Es ist leicht löslich in Aether, Alkohol, warmem Benzol, Essigäther, schwerer in Wasser, unlöslich in Petroläther. Es wurde aus der 50fachen Menge heißen Wassers umkristallisiert. Es scheidet

---

mangelnde Reinheit des Produktes zurückzuführen, das leider nicht mehr umkrystalisiert werden konnte.

29. Das d-α-Brompropionylchlorid war aus d-α-Brompropionsäure frisch dargestellt (mit Thionylchlorid). Die d-α-Brompropionsäure war vermittelst der Waldenschen Umkehrung aus l-Alanin (durch Hefegärung von dl-Alanin erhalten) frisch bereitet: Drehung im 1 dm-R. 45,7°.

sich daraus in zweigförmig angeordneten Nadeln aus. Es schmilzt bei 150—151° (korr. 151—152°).

Für die Analyse wurde es bei 105° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1603 g Subst.: 0,2397 g CO_2; 0,0891 g H_2O.

0,1624 g Subst.: 6,45 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

0,1959 g Subst.: 0,1359 g AgBr.

Für $C_9H_{16}O_3NBr$:

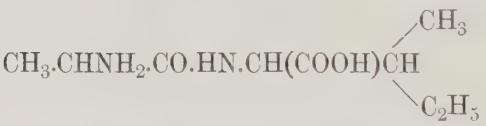
Ber.: C 40,60; H 5,91; N 5,28; Br 30,07.

Gef.: C 40,79; H 6,17; N 5,56; Br 29,53.

Für die optische Bestimmung wurden 0,1947 g Substanz in absolutem Alkohol zu 4,062 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 0{,}8007$. Abgelesen im 1 dm-Rohr bei Natriumlicht $+ 0{,}94 (\pm 0{,}02^0)$.

$$[\alpha]_D^{20} = + 24{,}5^0 (\pm 0{,}4)$$

b) d-Alanyl-d-isoleucin.



6,6 g d-α-Brompropionyl-d-isoleucin wurden mit der ca. 5fachen Menge 25%igem wässerigen Ammoniaks 4 Tage bei 37° stehen gelassen und die klare Lösung dann unter vermindertem Druck eingeengt. Auf ca. $^1/_2$ ihres Volumens eingedampft, begann sie sich zu trüben und schied auf Zusatz von etwas Alkohol nach einigem Stehen eine dicke, aus feinen Kristallnadeln bestehende, rein weiße Masse ab, von der abgenutscht wurde. Durch wiederholtes Einengen und Ausfällen mit Alkohol ließ sich noch eine erhebliche Menge

bromfreien Produktes isolieren. Die Gesamtausbeute an so gewonnenem Produkt betrug 3,1 g (62 %).

Das d-Alanyl-d-isoleucin ist in Wasser leicht, in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform, Aceton sehr schwer löslich. Es wurde durch Lösen in wenig warmem Wasser und Ausfällen mit Alkohol umkristallisiert. Es schied sich dabei in feinen, zu Drusen vereinigten Nadeln ab. Es sinterte bei ca. 220° (unkorr.) und schmolz gegen 224—225° (korr. 228—229°).

Für die Analyse wurde es bei 105° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1617 g Subst.: 0,3165 g CO_2; 0,1314 g H_2O.

0,1048 g Subst.: 10,3 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_9H_{18}O_3N_2$:

Ber.: C 53,41; H 8,97; N 13,89.

Gef.: C 53,38; H 9,09; N 13,76.

Für die optische Bestimmung wurden 0,1747 g Substanz in 4,5 ccm n-Salzsäure zu 4,7108 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}062$. Abgelesen im 1 dcm-Rohr bei Natriumlicht $+ 0{,}24 (\pm 0{,}02)$.

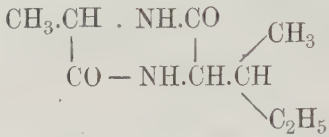
$$[\alpha]_D^{20} = + 6{,}1 (\pm 0{,}6.$$

In wässeriger Lösung war die Drehung innerhalb der Fehlergrenze.

In n-Natronlauge zeigte sie folgenden Wert: 0,2425 g Substanz wurden in n-Natronlauge zu 5,0068 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}042$. Abgelesene Drehung im 1 dm-Rohr bei Natriumlicht $- 0{,}15 (\pm 01^0)$.

$$[\alpha]_D^{20} = - 2{,}97 (\pm 0{,}2^0)$$

c) d-Alanyl-d-isoleucin-anhydrid.



1,5 g d-Alanyl-d-isoleucin wurden in 15 ccm absolutem Methylalkohol suspendiert und zweimal bis zur Sättigung der Lösung gasförmige Salzsäure eingeleitet. Die Lösung des Esterchlorhydrates wurde einige Zeit im Eisschrank stehen gelassen, ohne daß sich dieses ausschied. Zur völligen Entfernung der freien Salzsäure wurde die Lösung viermal mit alsolutem Methylalkohol unter vermindertem Druck eingedampft, wonach eine zähflüssige, fast farblose Masse zurückblieb. Diese wurde in einem ziemlichen Ueberschuß (ca. 25 ccm) gesättigten, alkoholischen Ammoniaks gelöst. Dabei schied sich sofort Ammoniumchlorid ab, von dem nach einigem Stehen abgenutscht wurde. Da sich weiter nichts abschied, wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeengt, wobei zuletzt wieder eine zähflüssige Masse resultierte. Diese wurde nun mit wässerigem Ammoniak (25 %ig) versetzt. Es trat sofort reichliche Ausscheidung mikroskopischer Nädelchen ein. Das so gewonnene, fast reine Rohprodukt betrug 1 g (73 %). Es ist leicht löslich in Eisessig und Alkohol, schwerer in Wasser und Aether, recht schwer in Essigäther. Es wurde aus der 300fachen Menge des letzteren umkristallisiert und in sehr einheitlichen Kristallen daraus erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 244—245° (korr. 250—251°). Das Anhydrid zeigt dabei Bräunung.

Zur Analyse und optischen Bestimmung wurde dasselbe bei 105° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1721 g Subst.: 0,3681 g CO_2; 0,1349 g H_2O.

Für $C_9H_{16}N_2O_2$:

Ber.: C 58,63; H 8,75.

Gef.: C 58,33; H 8,77.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,2944 g Substanz in 4,6 ccm Eisessig zu 5,0432 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}059$. Abgelesene Drehung um 1 dm-Rohr bei Natriumlicht: $-0{,}98^0$ ($\pm 0{,}01$)

$$[\alpha]_D^{20} = -16{,}6 \ (\pm 0{,}1]$$

Kurzes Kochen mit Kupferoxyd ergab keine Blaufärbung der Lösung.

6. l-Leucyl-l-isoleucin.

a) d-α-Bromisocapronyl-l-isoleucin.

(Formel vide pag. 25.)

1,5 g l-Isoleucin wurden in 11,3 ccm n-Natronlauge (1 Mol.) gelöst und dazu unter Schütteln und Kühlung in Kältemischung abwechselnd eine Lösung von 2,5 g d-α-Bromisocapronylchlorid[30] (1 Mol.), das in der gewohnten Weise durch die Waldensche Umkehrung aus d-Leucin gewonnen war, in 15 ccm Aether und 17 ccm n-Natronlauge (1,5 Mol.) zugegeben. Nach Vertreiben des Aethers wurde die Lösung mit 3,4 ccm 5fach n-Salzsäure schwach übersättigt. Das Kuppelungsprodukt schied sich hierbei als zäher Klumpen ab, der nach einstündigem Stehen im Eisschrank

30. Das Leucin war synthethisch n. E. Fischer aus Isoamylalkohol dargestellt, der Razemkörper über die Formylverbindung mit Brucin gespalten. Der Formyl-d-körper nach mehrstündigem Kochen mit HBr (10 %ige Lösung) direkt zur Umkehrung verwandt. Drehung der Brsäure: + 48,9.

kristallinisch erstarrt war. Die Menge des so gewonnenen, ziemlich reinen Rohproduktes betrug 2,6 g (73 %). Durch Ausäthern der Mutterlauge und Abdampfen des mit Natriumsulfat getrockneten Auszuges ließen sich noch 0,3 g isolieren (Gesamtausbeute 80 %). Das Produkt löst sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform, Aceton, schwer in Wasser und ist in Petroläther unlöslich. Es ließ sich durch Lösen in Chloroform und Abscheiden mit Petroläther umkristallisieren. Die feinen Kristallaggregate zeigten unter dem Mikroskop z. T. oktoederähnliche Formen. Der Bromkörper sinterte bei 104° (korr.) und war bei 113° (korr.) klar geschmolzen.

0,1087 g Subst.: 0,0638 g AgBr.

Für $C_{12}H_{22}O_3NBr$:

Ber.: Br 25,95.

Gef.: Br 24,99.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,0595 g Substanz in absolutem Alkohol zu 3,1072 g Gesamtgewicht gelöst; $d^{20} = 0{,}799$. Abgelesene Drehung im $^1/_2$ dm-Rohr bei filtriertem Glühlicht: + 0,29.

$$[\alpha]_D^{20} = + 18{,}95\ (\pm 0{,}5)$$

b) l-Leucyl-l-isoleucin.

(Formel vide pag. 26.)

1,6 g d-α-Bromisocapronyl-l-isoleucin wurden in zirka der 5fachen Menge 25 %igen Ammoniaks gelöst, 3 Tage im Brutschrank und 2 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck auf ein kleines Volumen eingeengt und mit der mehrfachen Menge Alkohol versetzt. Nach mehrstündigem Stehen hatten sich prächtige, lange Nadeln und Platten ausge-

schieden, die schon bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuumexsikkator ihre Durchsichtigkeit verloren, also Wasser abgaben.

Das Dipeptid löst sich mittelschwer in Wasser, schwer in Alkohol, nicht in Aether.

Zur genauen Bestimmung des Kristallwassergehaltes wurde das reine Produkt nochmals durch Auflösen in ziemlich viel Wasser, Einengen der Lösung und Ausfällen mit Alkohol umkristallisiert.

Das lufttrockene Dipeptid sintert bei 278° (korr.) und schmilzt bei 283,5° (korr.) zu einer braunen Masse.

Zur Kristallwasserbestimmung und Analyse wurde das lufttrockene Dipeptid bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1598 g Subst. verloren 0,0167 g H_2O.

0,1431 g Subst.: 0,3085 g CO_2; 0,1291 g H_2O.

0,1222 Subst.: 10,35 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_{12}H_{24}N_2O_3$ (+ $1^1/_2H_2O$):

Ber.: C 59,00; H 9,84; N 11,47 (H_2O 9,96).

Gef.: C 58,80; H 10,09; N 11,86 (H_2O 10,45).

Zur optischen Bestimmung wurden 0,1175 g Substanz lufttrocken (= 0,1059 wasserfrei) in Wasser zu 5,6057 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}007$. Abgelesene Drehung im dm-Rohr bei filtriertem Glühlicht: + 1,01° (± 0,01).

$$[\alpha]_D^{20} = + 53{,}11^0 \ (\pm 0{,}3)$$

7. l-Leucyl-glycyl-d-isoleucin.

a) d-α-Bromisocapronyl-glycyl-d-isoleucin.

5 g Glycyl-d-isoleucin wurden in 27 ccm n-Natronlauge (1 Mol.) gelöst und dazu unter Schütteln und Kühlung mit Kältemischung abwechselnd eine Lösung von 5,6 g d-α-Bromisocapronylchlorid in 40 ccm über Natrium getrocknetem Aether und 40,7 ccm n-Natronlauge (1,5 Mol.) zugegeben. Zuletzt wurde der Aether abgetrieben und die Lösung mit 10 ccm 5n-Salzsäure übersättigt. Der Bromkörper hatte sich z. T. beim Vertreiben des Aethers schon abgeschieden und setzte sich nun als dicker Klumpen zu Boden. Nachdem er über Nacht im Eisschrank gestanden hatte, war er kristallinisch geworden. Das Rohprodukt wog 6,1 g (64 %). Durch Ausäthern der Mutterlauge war noch 1 g zu erhalten (74 %).

Der Bromkörper ist in Aether, Alkohol, Chloroform, Aceton leicht, in Wasser schwer, in Petroläther nicht löslich.

Zur Reinigung wurde er in wenig absolutem Alkohol gelöst, mit etwas Tierkohle gekocht und das noch heiße Filtrat mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Abkühlen schieden sich hübsche Kristallblättchen ab. Diese sintern bei mäßig schnellem Erhitzen bei 138° und sind bei 147° (korr.) klar geschmolzen.

Zur Analyse wurde der Bromkörper bei 80° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1658 g Subst.: 0,2821 g CO_2; 0,1044 g H_2O.

0,1271 g Subst.: 0,0641 g AgBr.

0,1233 g Subst.: 12,35 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_{14}H_{25}N_2O_4Br$:

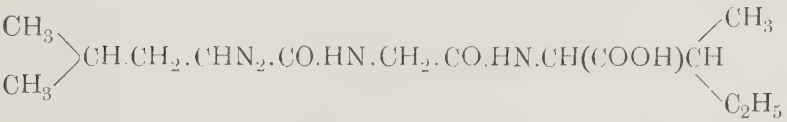
Ber.: C 46,44; H 7,00; N 14,02; Br 21,46.

Gef.: C 46,03; H 6,85; N 13,95; Br 21,89.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,0848 g Substanz in absolutem Alkohol zu 2,8078 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 0{,}799$; abgelesene Drehung im 1 dm-Rohr bei filtriertem Glühlicht: $+ 0{,}45$ ($\pm 0{,}02$)

$$[d]_D^{20} = + 37{,}3^0 \ (\pm 0{,}5^0)$$

b) l-Leucyl-glycyl-d-isoleucin.



6,2 g d-α-Bromisocapronyl-glycyl-d-isoleucin wurden in der 5fachen Menge 25 %igen Ammoniaks 4 Tage im Brutschrank stehen gelassen und dann die Lösung unter vermindertem Druck bis fast zur Trockne verdampft. Durch Zugabe von Alkohol ließen sich zunächst nur 1,1 g Tripeptid abscheiden. Durch Schütteln der Mutterlauge mit Silbersulfat ließen sich nachher noch 2,7 g reine Substanz isolieren. Gesamtausbeute 75 %. Das Tripeptid löst sich in Wasser ziemlich gut, schwerer in Alkohol und ist in Aether unlöslich. Zur Reinigung wurde es in Wasser gelöst, die Lösung stark eingeengt und mit Alkohol und Aether gefällt. Das Produkt bräunte sich bei schnellem Erhitzen bei 215° (218,5 korr.), sinterte bei 222—223° (korr. 226—227°) und zersetzte sich unter Schäumen bei 225—226° (korr. 229—230°). Es zeigte deutliche Biuretreaktion.

Zur Analyse wurde es bei 80° über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1615 g Subst.: 0,3298 g CO_2; 0,1327 g H_2O.

0,1233 g Subst.: 12,35 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 n. Kjeldahl.

Für $C_{14}H_{27}N_3O_4$:

Ber.: C 55,81; H 8,97; N 13,95.

Gef.: C 55,69; H 9,19; N 14,02.

Zur optischen Bestimmung wurden 0,1482 g Substanz in Wasser zu 4,3013 g Gesamtgewicht gelöst. $d^{20} = 1{,}008$. $+ 0{,}52^0$ ($\pm 0{,}01$).

$$[\alpha]_D^{20} = + 14{,}97 \ (\pm 0{,}2).$$

Vorliegende Arbeit wurde im Physiologischen Institut der Kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Berlin im Oktober 1908 begonnen und im Januar 1910 zu Ende geführt.

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Emil Fischer bin ich für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. Emil Abderhalden für das dauernde Interesse an derselben zu herzlichem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, Joseph Meinrad Walter Schuler, Sohn des verstorbenen Bankiers Anton Schuler und Frau Laurentina Schuler, geb. Trucchi, katholisch, wurde geboren am 17. November 1883 in Schwyz, Schweiz, besuchte daselbst von 1890—1896 die Primarschule und von Michaelis 1896 bis Sommer 1905 mit zweijähriger Unterbrechung das dortige siebenklassige Gymnasium, das ich im Juli 1905 mit dem Reifezeugnis verließ. Ich studierte dann im Wintersemester 1905/6 an der Züricher, im Sommersemester 1906 an der Genfer und von Michaelis 1906 bis Ostern 1910 an der Berliner Universität Naturwissenschaften, als Hauptfach Chemie. Das anorganische Verbandsexamen absolvierte ich am 8. Jan. 1908 und das organische am 4. August 1908 am ersten chem. Institut der Berliner Universität.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 21. Juli 1910.

Während meiner Studienzeit nahm ich teil an den Vorlesungen und Uebungen folgender Herren Professoren und Dozenten: Abderhalden, Abeljanz, Blasius, Börnstein, Dessoir, O. Diels, E. Fischer, Gräbe, Holtermann, Kleiner, Köthner, Lasson, Nernst, Riehl, Rubens, E. Schmidt, H. A. Schwarz, Schwendener, Stock, van't Hoff, Weiler, Werner, Wichelhaus.